

Rec'd PCT/PTO 25 MAR 2005

专利合作条约

PCT

专利性国际初步报告

(PCT 第II章)

(PCT 36 和细则 70)

REC'D 14 JUL 2004

WIPO

PCT

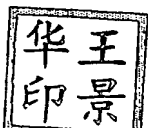
10/522110

申请人或代理人的档案号 CPGNA30547	关于后续行为 参见 PCT/IPEA/416 表	
国际申请号 PCT/CN03/00609	国际申请日(日/月/年) 29.7 月.2003(29.07.2003)	优先权日(日/月/年) 02.8 月.2002(02.08.2002)
国际专利分类(IPC)或者国家分类和 IPC 两种分类 C07D 475/14 A61K 31/525 A61P 1/02, 1/04, 9/10, 9/12, 17/02, 19/02		
申请人 中国人民解放军军事医学科学院放射医学研究所 等		

1. 本报告是国际初步审查单位根据条约 35 做出的国际初步审查报告，并依照条约 36 将其传送给申请人。
2. 本报告共计 4 页，包括扉页。
3. ☒ 本报告还有附件，
 - a. ☒ (传送给国际局和申请人)共计 11 页，包含
 - ☒ 修改后的并且作为本报告基础的说明书修改页、权利要求书修改页和/或附图修改页，和/或对
本国际初步审查单位所做出的更正页(见 PCT 细则 70.16 和行政规程 607)。
 - ☐ 国际初步审查单位认为修改超出原始公开范围的废除页，参见第 I 栏第 4 项和补充栏。
 - b. ☐ (传送给国际局) 共计 (指明电子载体的类型和数量) _____，包含有在与序列表有关的补充栏中
指明的计算机可读形式的序列表和/或与其相关的表格。(行政规程 802)

3. 本报告包括关于下列各项的内容：

- I ☒ 报告的基础
- II ☐ 优先权
- III ☐ 不做出关于新颖性、创造性和工业实用性的意见
- IV ☐ 缺乏发明的单一性
- V ☒ 按条约 35(2)关于新颖性、创造性或工业实用性的推断性意见；支持这种意见的引证和解释
- VI ☐ 引用的某些文件
- VII ☐ 国际申请中的某些缺陷
- VIII ☒ 对国际申请的某些意见

提交要求书的日期 29.7 月.2003(29.07.2003)	完成本报告的日期 22.6 月.2004(22.06.2004)
中华人民共和国国际知识产权局 IPEA/CN 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号：(86-10)62019451	受权官员 王景华 电话号码 (86-10)62085691 

I. 报告的基础

1. 关于所使用的语言, 除本项下另有说明外, 本书面意见基于的语言为提交本国际申请时所使用的语言。

☐ 本书面意见基于原始语言的使用后述语言之译文 _____,

这种语言是

☐ 为了国际检索而提交的译文所使用的语言(细则 12.3 和 23.1 (b))。

☐ 为了国际申请的公布而提交的译文所使用的语言(细则 12.4)。

☐ 为了国际初步审查而提交的译文所使用的语言(细则 55.2 和/或 55.3)。

2. 关于国际申请中各个部分, 本报告基于(申请人为答复受理局根据条约 14 所发通知而提交的替换页, 在本报告中视为“原始提交”的文件, 不作为本报告的附件)

☐ 原始提交的国际申请。

☒ 说明书, 第 _____ 页 原始提交的,
第 1-9 _____ 页 08.5 月.2004(08.05.2004) 初审单位收到的,
第 _____ 页 初审单位收到的。

☒ 权利要求, 第 _____ 页, 原始提交的,
第 _____ 页, 按条约 19 条修改的(附有说明),
第 10-11 _____ 页 08.5 月.2004(08.05.2004) 初审单位收到的,
第 _____ 页 初审单位收到的。

☒ 附图, 第 1/2-2/2 _____ 页, 原始提交的。
第 _____ 页*, _____ 初审单位收到的,
第 _____ 页*, _____ 初审单位收到的。

☐ 序列表和/或相关表格——参见与序列表有关的补充栏。。

3. 修改导致以下内容的删除:

☐ 说明书, 第 _____ 页

☐ 权利要求, 第 _____ 项

☐ 附图, 第 _____ 页, 图 _____

☐ 序列表(具体说明) _____

☐ 与序列表相关的表格(具体说明) _____

4. ☐ 由于本报告附件的(某些)修改, 如下所列, 被认为超出了原始公开的范围, 如补充栏所示, 因此本报告是按照没有修改的情况做出的(细则 70.2(c))。

☐ 说明书, 第 _____ 页

☐ 权利要求, 第 _____ 项

☐ 附图, 第 _____ 页, 图 _____

☐ 序列表(具体说明) _____

☐ 与序列表相关的表格(具体说明) _____

*如果第 4 项适用, 一些或全部的文件页可能做出“废除”标记。

V. 按条约 35 (2) 关于新颖性、创造性或工业实用性的推断性意见；支持这种意见的引证和解释

1. 意见

新颖性(N)	权利要求	1-12	是
	权利要求	无	否
创造性(IS)	权利要求	1-12	是
	权利要求	无	否
工业实用性(IA)	权利要求	1-12	是
	权利要求	无	否

2. 引证和解释 (细则 70.7)

权利要求 1-2 涉及核黄素衍生物，权利要求 3 涉及核黄素-5'-月桂酸单酯，权利要求 4-5 涉及核黄素-5'-月桂酸单酯制备方法，权利要求 6-8 涉及核黄素-5'-月桂酸单酯的制剂，权利要求 9-12 涉及核黄素衍生物的应用。现有技术中没有披露过这些化合物，也没有披露过它们治疗白血病行骨髓移植、肿瘤化疗等的应用。因此，权利要求 1-12 符合 PCT 条约 33 (2) ~ (4) 新颖性、创造性和工业实用性的规定。

VIII. 对国际申请的某些评论意见

就权利要求、说明书和附图的清楚性，或者权利要求是否得到说明书的充分支持提出以下意见：

权利要求 2 中对基团 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 没有定义，造成权利要求保护范围不清楚，不符合 PCT 条约 6 的规定。

核黄素衍生物及其制备方法与应用

技术领域

本发明涉及核黄素衍生物及其制备方法与应用。

5 背景技术

核黄素是黄素酶辅基的组成部分，参与机体复杂的氧化过程，具有重要的药理学作用。近些年来药理学研究表明，除治疗传统的核黄素缺乏病外，核黄素还具有治疗冠心病、高血压并发症、烧伤等方面的药理作用。但核黄素是水溶性维生素，易从汗液及尿中排除体外，半衰期短，生物利用度低。

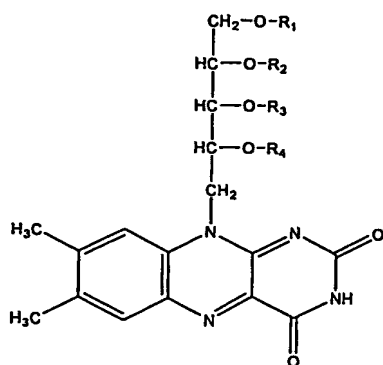
- 10 因此，当核黄素摄入不足或需要量增加时极易引起唇炎、口角炎、舌炎、阴囊皮炎等统称为口腔生殖器综合症，以及影响视力的结膜炎和球膜炎等各种核黄素缺乏症。长期以来，为防治各种原因引起的核黄素缺乏病，对核黄素衍生物进行了大量的研究，希望能找到一种合适的核黄素衍生物作为药物前体，在体内缓慢释放出核黄素原形，达到一次用药较长时间在体内贮留，发挥药效的目的。日本学者 Kunio、宫本等用核黄素与脂肪酸酰氯或酸酐在吡啶中作用合成了核黄素四棕榈酸酯，四癸酸酯，四丁酸酯及四乙酸酯、色氨酸四酯，但这些酯在唾液及小肠液均不能水解，对四棕榈酸酯的进一步研究表明它没有核黄素的生物活性。

发明内容

- 20 本发明的目的是提供一种核黄素衍生物及其合成方法，该衍生物引入了长效基团，可以增加核黄素在体内贮留，使其能增加吸收、延缓排泄，提高生物利用度，达到长效的目的。

- 25 本发明所提供的核黄素衍生物，是除核黄素二、三、四硬脂酸酯、四棕榈酸酯、三月桂酸酯、异戊酸三酯、四癸酸酯、四丁酸酸酯、四乙酸酸酯、色氨酸四酯、核黄素磷酸酯、多羧酸酯、四丙酸酯外的所有核黄素或硫代核黄素侧链核糖醇羟基上的酯类衍生物。

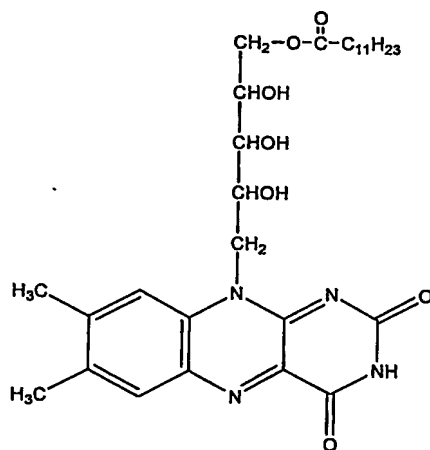
所述核黄素衍生物为式(I)所示的单酯、双酯、三酯或四酯化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 是不同、相同或独立存在的。



式(I)

上述核黄素衍生物均可用常规方法制备。

5 本发明的化合物中, 优选的是结构式 (II) 所示的核黄素-5'-月桂酸单酯。



式 (II)

制备该核黄素-5'-月桂酸单酯的方法, 是向悬浮于极性有机溶剂中的核黄素或硫代核黄素中, 滴加月桂酰氯。

10 所述悬浮核黄素或硫代核黄素的极性有机溶剂优选的为吡啶或二甲基甲酰胺。

本发明的第二个目的是提供一种以本发明化合物为活性成分的核黄素长效制剂及其制备方法。

一种核黄素长效油混悬制剂, 基本上由式(II)化合物及油酸乙酯组成。

为了增加油混悬制剂的流动性，所述油混悬制剂中还加有山茶油，其各组分重量（体积）比为：

式(II)化合物	50—150 毫克
油酸乙酯	0.1—1 毫升
5 山茶油	0—1 毫升

该油混悬制剂各组分重量（体积）的优选比为：

式(II)化合物	150 毫克
山茶油	0.5 毫升
油酸乙酯	0.5 毫升

10 本发明核黄素长效油混悬制剂在原料经过粉碎后，采用常规的调和方法制备。

通过动物试验证明，本发明核黄素衍生物具有明显防治核黄素缺乏症的效果，克服了现有核黄素易从体液排出，半衰期短，生物利用度低的缺陷。

15 通过核黄素的构效关系及作用机制的研究，发现本发明化合物中长效核黄素-5'-月桂酸酯是产量最高，效果最好的一个化合物，经四大光谱分析（包括二维超导核磁分析）证明，是一种结构清楚，全新的核黄素衍生物。用该核黄素-5'-月桂酸酯制成的长效核黄素油混悬注射液制剂，一次肌肉注射 150mg/ml，药效长达三个月，为防治常见的核黄素缺乏病提供了一种重要的药物疗法。

20 附图说明

图 1 为试验期间动物摄食量的变化

图 2 为试验期间动物体重的变化

图 3 为试验期间动物 BGRAC 变化

图 4 为试验期间动物血浆核黄素含量变化

25 具体实施方式

下面通过具体实施例来进一步介绍本发明内容，但本发明不仅仅限于实施例的内容。

实施例 1：核黄素-5'-月桂酸单酯的制备

30 取吡啶 1200ml，蒸馏水 1200ml 和三乙胺 120ml 混合，外用冰浴使内温保持 5-10℃，加入核黄素 25.0g，电磁搅拌至原料基本溶解。滴加月桂酰氯

和二氧六环 270ml 组成的混合溶液，保持内温 10℃，于 25min 滴完，搅拌 20min。外用冰盐浴使内温降至 5℃，滴加预先配制的浓硫酸 400ml 和蒸馏水 600ml 组成的溶液，控制内温 10-15℃，于 45min 滴完。再将内容物至冰水中 2.5h，溶液 PH 约为 6。过滤，用水 100ml×2 洗涤，压干。用乙醚 200ml×4 洗涤，弃去洗涤液，将固体凉干，过滤凉干得反应产物粗品 22.5g，用浓盐酸溶解，过滤，加入 50%乙醇，放置过夜。过滤得核黄素原料，凉干重 20.5g，回收率 82%。将混合溶剂母液于 35℃减压抽干，得红色固体。将固体依此用乙醚、二氯甲烷 100ml×5，甲醇 50ml×5 洗涤，凉干压碎，置五氧化二磷干燥器 48h，得 2.60g 红色固体，产率 38.9%(按回收原料计算)，为核黄素单酯粗品。

取 100-200 目粗孔硅胶 550g，干法装柱，将核黄素单酯粗品 10.45g，用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}(95:5)$ 500ml 浸泡，取上清液上柱，再以同一混合溶剂 500ml 浸泡与过柱，如此重复至全溶，再继续用该溶剂流动相洗脱。收集流出液，共 20 份，每份 500ml。按流出顺序编号(1)-(20)号。TLC 分析表明，(1)-(2)中含单酯及少量多酯；(3)-(16)基本为单酯；(17)-(20)单酯量极少，无其它成份。将(3)-(20)合并，于外温 25-30℃水压回收溶剂，得红色固体 4.08g，依次以 Et_2O 400ml $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2(4:1)$ 各 400ml，浸泡 8h，再过滤，置 P_2O_5 干燥器中干燥过夜，得 3.00g 红色固体。按类似方法处理，从(1)-(2)中分离单酯纯品 0.24g，共得 3.24g，分离产率 31.0%。

所得单酯纯品用 HPLC、 C_{18} 柱，97%甲醇：3%水为流动相，为单一色谱峰。化合物的 mp 249-250℃，元素分析，计算值(%)： $\text{C}62.34$ ， $\text{H}7.58$ ， $\text{N}10.03$ ；实测值 $\text{C}62.08$ ， $\text{H}7.74$ ， $\text{N}9.68$ 。比旋度 $[\alpha]^{25} = -8.4$ ($\text{C}0.5$ ， $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} 1:1$)。

UV(max, CH_3OH) 225.8 nm, 269.2nm, 361.4nm, 444.2nm. IR(cm^{-1}), 3420(br, 2 OH), 3178(OH), 1728(br, 2 C=O), 1661(C=O)。MS(m/z) 分子离子峰与目标化合物分子量相同。

$^1\text{H-NMR}(\text{C}_5\text{D}_5\text{N})$, δ (ppm), 8.19(s, 1 H, Ar), 7.89(s, 1 H, Ar), 5.55(m, 1 H, HOCH), 5.35(m, 2H, OCH_2), 5.10(m, 1 H, HOCH), 4.90(m, 2 H, NCH_2), 4.60(br, 1 H, HOCH),

2.31(t, 2 H, COCH_2), 1.4(s, 3 H, ArCH_3), 2.15(s, 3 H, ArCH_3), 1.59(m, 2 H, CH_3CH_2), 0.83(t, 3 H, CH_3CH_2)。 $^{13}\text{C-NMR}(\text{C}_5\text{D}_5\text{N})$, δ

(ppm), 173.9(C=O), 160.91(C), 159.9(C), 146.6(C),

137.6(C), 136.2(C), 135.0(C), 133.0(C), 131.7(CH), 118.1(CH),
71.5(CH), 71.3(CH),

70.9(CH); 67.6(CH₂), 49.0(CH₂), 48.99(CH₂), 32.1(CH₂), 29.8(CH₂),
29.7(CH₂),

5 29.5(CH₂), 29.4(CH₂), 25.3(CH₂), 22.9(CH₂), 20.8(CH₂), 19.8(CH₃),
14.4(CH₃)。

实施例 2: 核黄素-异丁酸酯的制备

将核黄素悬浮于-异丁酸酐中, 室温滴加过氯酸, 加毕继续搅拌反应 7 小
时, 反应液呈透明紫红色, 加乙醚沉淀, 析出结晶, 过滤, 然后用 30ml 正
10 丁醇溶解结晶, 再用水多次洗涤正丁醇, 干燥, 加入乙醚析出结晶, 过滤,
真空干燥, 过滤得粗品, 采用与实施例 1 相同的分离方法得到目的化合物。

所得化合物的 mp 165-169°C 元素分析, 计算值(%) N8.41; 实测值 N8.32。

实施例 3: 核黄素-2,6-二甲氧基苯甲酸酯的制备

取核黄素 5g, 2,6-二甲氧基苯甲酰氯 11g, 投入三角瓶中, 加热搅拌在
15 80-90°C 反应 1 小时, 冷却下加入 10ml 甲醇, 倒入 2L 水中析出黄色结晶, 过
滤, 水洗, 干燥, 得 11.4g 粗品。粗品溶于 80ml 吡啶中过滤, 滤液倒入 2L
水中析出结晶, 过滤干燥, 得 7.8 g 粗品, 采用与实施例 1 相同的分离方法
得到目的化合物。

所得化合物的 mp 162-166°C 元素分析, 计算值(%) : C61.6, H5.09, N5.42;
20 实测值 C61.41, H5.24, N6.29。

实施例 4: 核黄素-金刚烷酸酯的制备

在制备有金刚烷酸酰氯的反应瓶中, 加入核黄素 1g, 吡啶 20ml, 搅拌
下慢慢加热至回流, 核黄素逐渐全溶, 再继续回流 2 小时, 冷却过夜, 过滤,
以除去未反应的部分核黄素, 将滤液减压蒸馏除去吡啶, 残渣用甲醇溶解,
25 加活性碳回流脱色过滤, 滤液倒入水中即析出结晶, 冷却过滤, 得粗品, 将
粗品用少量甲醇溶解, 冷冻结晶析出, 过滤, 干燥, 采用与实施例 1 相同的
分离方法得到目的化合物。所得化合物的 mp 118-120°C 元素分析, 计算值
(%) : C71.4, H7.42, N5.46; 实测值 C65.52, H7.20, N5.45。

实施例 5: 以本发明化合物为活性成分的油混悬制剂的制备

配方：式(II)化合物 50 毫克 (50—150 毫克均可)
油酸乙酯 0.5 毫升 (0.1—1 毫升均可)
山茶油 0.5 毫升 (0—1 毫升均可)

5 将式(II)化合物用气流粉碎至 2—10 μ ，与油酸乙酯及山茶油混合，灌装 1 毫升安瓶，灭菌得到油混悬制剂。

实施例 6：核黄素-5'-月桂酸单酯的长效作用动物试验

采用大鼠试验，通过测定尿核黄素排出量、全血谷胱甘肽还原酶活性系数、血浆核黄素含量等指标，对核黄素-5'-月桂酸单酯预防核黄素缺乏效果进行了为期三个月的实验评价。

10 一、材料与方法

1、动物饲养与分组

Wistar 雄性大鼠 60 头，体重 64.5 \pm 4.6 克，单笼喂养于代谢笼。AIN-76 饲料适应一周，按体重随机分成 6 组，即正常对照组、核黄素缺乏组、核黄素组、核黄素-5'-月桂酸单酯低、中、高剂量组，试验期间喂养不含核黄素的 AIN-76 饲料，自由饮用自来水，每天记录摄食量，每隔 6 天称取体重一次；试验开始时，采取正常对照组动物眼眶血，抗凝，测定全血谷胱甘肽还原酶活性系数(BGRAC)，离心取血浆，测定血浆核黄素含量，并收集 3 日尿，测定尿核黄素排出量；试验第 12 天、30 天、60 天、90 天，采取核黄素缺乏组、核黄素组、核黄素-5'-月桂酸单酯低、中、高剂量组动物眼眶血并收集尿液，分别测定 BGRAC、血浆核黄素含量和尿核黄素排出量；试验结束时，处死动物，取出肝脏、肾脏，采用电镜观察形态变化。

25 为了配制不含核黄素的 AIN-76 饲料，除了所用的维生素复合物中不加核黄素外，所用的酪蛋白、淀粉试验前采用 1%亚硫酸氢钠进行 24 小时浸泡处理，用自来水清洗后干燥，并送样至北京营养与食品安全所分析核黄素含量，合格后用于配制饲料。试验期间共配制不含核黄素的 AIN-76 饲料 80 公斤。

2、核黄素-5'-月桂酸单酯及其注射剂量

30 试验所用核黄素-5'-月桂酸单酯 (75mg/ml) 及其溶剂混合油，一次性注射于动物右后腿肌肉内，注射时按剂量需要用混合油稀释，中剂量组所用剂量按美国 NAS-NRC 推荐的大鼠核黄素需要量，90 天所需核黄素-5'-月桂酸

单酯定为 5.01mg, 低、高剂量组分别减半或加倍; 核黄素组动物注射核黄素油混液, 由核黄素加混合油于玛瑙研钵中研磨而成, 剂量与长效核黄素单酯中剂量组相当; 核黄素缺乏组动物注射等体积混合油。

二、 实验结果

5 1、一般情况及摄食量与体重

核黄素缺乏组有 2 头动物于试验 60 天时因采血麻醉死亡, 核黄素-5'-月桂酸单酯中剂量组有 1 头动物于试验第二周因腹泻死亡; 核黄素缺乏组动物试验一开始摄食量就显著低于其他组, 以后一直维持在 10 克 / 头 / 天左右水平, 大多数动物出现脱毛现象, 一些动物尚有腹泻症状; 核黄素组动物摄食量于试验 25 天以后才开始明显下降, 但仍一直高于核黄素缺乏组; 核黄素-5'-月桂酸单酯低、中、高剂量组动物摄食量高于核黄素缺乏组和核黄素组, 但是, 试验 30 天以后, 核黄素-5'-月桂酸单酯低剂量组动物摄食量呈下降趋势; 试验期间核黄素-5'-月桂酸单酯中、高剂量组动物摄食量相近, 试验结束时核黄素-5'-月桂酸单酯中剂量组动物摄食量开始低于核黄素-5'-月桂酸单酯高剂量组 (图 1)。体重变化情况与摄食量变化一致, 试验结束时核黄素-5'-月桂酸单酯中剂量组动物体重增长开始低于核黄素-5'-月桂酸单酯高剂量组 (图 2)。

2、尿核黄素排出量

由表 1 可知试验 15 天时核黄素缺乏组动物尿核黄素排出量显著下降, 以后波动在很低的水平上; 核黄素组、核黄素-5'-月桂酸单酯低、中剂量组动物尿核黄素排出量变化类似, 但是, 试验 15 天后尿核黄素排出量水平高于核黄素缺乏组; 核黄素-5'-月桂酸单酯高剂量组动物 15 天时尿核黄素排出量显著升高, 30 天后又迅速下降, 但是尿核黄素排出量水平仍高于其他组。

表 1 试验期间各组动物尿核黄素排出量变化 ($\mu\text{g} / \text{头} / \text{天}$)

25	组别	n	时间 (天)				
			0 *	15	30	60	90
	核黄素缺乏组	10	76.6 \pm 9.8	2.5 \pm 0.8	3.7 \pm 1.0	2.5 \pm 0.5	1.4 \pm 0.5
	核黄素组	10	76.6 \pm 9.8	4.0 \pm 1.4	7.8 \pm 1.6	4.5 \pm 0.9	4.2 \pm 0.9
	核黄素-5'-月桂酸单酯低剂量组	10	76.6 \pm 9.8	5.6 \pm 1.3	4.1 \pm 0.8	5.4 \pm 1.3	5.1 \pm 0.9
30	核黄素-5'-月桂酸单酯中剂量组	10	76.6 \pm 9.8	34.8 \pm 12.2	5.0 \pm 1.2	7.8 \pm 1.3	4.6 \pm 1.1
	核黄素-5'-月桂酸单酯高剂量组	10	76.6 \pm 9.8	217.9 \pm 60.2	9.8 \pm 3.5	9.9 \pm 2.0	5.9 \pm 1.2

* 为正常对照组起点的测定值。

3. BGRAC

核黄素缺乏组动物试验 15 天时 BGRAC 显著升高, 60 天时有反弹性下降, 原因不明; 核黄素组动物 BGRAC 试验开始以后也呈逐渐升高趋势, 幅度明显高于核黄素-5'-月桂酸单酯低、中、高剂量组, 其中, 试验 30 天内幅度小于核黄素缺乏组; 核黄素-5'-月桂酸单酯低、中、高剂量组动物 BGRAC 试验期间也有升高趋势, 升高幅度低剂量组>中剂量组>高剂量组 (图 3)。

4. 血浆核黄素含量

由图 4 可知: 试验期间除了核黄素-5'-月桂酸单酯高剂量组动物血浆核黄素含量呈先升高后降低的变化外, 其余各组均呈下降趋势, 下降幅度 (尤其是试验 30 天内) 核黄素缺乏组>核黄素组>核黄素-5'-月桂酸单酯低剂量组>中剂量组。尽管我们所采用的高效液相方法可以同时检测 FAD、FMN 和核黄素, 但是, 除了正常对照组及核黄素-5'-月桂酸单酯高剂量组少数动物血浆有 FAD 峰检测外, 大多数动物血浆样品均没有检测到 FAD 或 FMN 峰, 说明大鼠血浆中 FAD 或 FMN 含量很低。

一、 小结

1. 大鼠喂养核黄素缺乏饲料以后, 体内核黄素水平迅速下降, 表现为血浆核黄素含量、尿核黄素排出量下降和 BGRAC 升高, 同时, 动物摄食量下降、生长停滞。

2. 注射核黄素油悬液也有一定预防核黄素缺乏的作用, 但是, 长效效果没有注射同等剂量的核黄素-5'-月桂酸单酯中剂量组好。

3. 从动物生长的角度而言: 核黄素-5'-月桂酸单酯中、高剂量组动物试验期间体重增长较好, 但是, 试验开始后不久血浆核黄素含量、尿核黄素排出量及 BGRAC 均下降, 说明正常动物饲料中核黄素含量较为充裕, 高于动物体内的需要量, 多余部分通过尿液排出, 中、高剂量的核黄素-5'-月桂酸单酯注射进入体内后, 通过缓慢释放来达到动物对核黄素的需要, 尤其是进入试验中晚期以后几乎没有多余的核黄素通过尿液排出。

实施例 7: 核黄素-5'-月桂酸单酯对化疗后口腔溃疡的预防作用

采用儿童白血病住院病例 48 例, 其中男性 32 例, 女 16 例, 年龄 3-11 岁。急性淋巴白血病 35 例, 急性非淋巴白血病 13 例, 其中 M₂ 6 例, M₃ 3 例, M₄ 2 例, M₅ 2 例。采用正规的化疗方法, 如 CODPL, HDMTX, DA, 其它方案未统

计。HDMTX 采用四氢叶酸解救，所有病例均采用水化，碱化尿液，均用朵尔氏液，5%碳酸氢钠，3%双氧水交替漱口，部分病例治疗前使用核黄素-5'-月桂酸单酯 150mg，肌注 1 次。

表 2 核黄素-5'-月桂酸单酯对化疗后口腔溃疡的预防作用

组别		化疗 人次	溃疡 次数	发生 率(%)
ALL	未使用核黄素-5'-月桂酸单酯	124	32	25.8
	化疗前用核黄素-5'-月桂酸单酯	18	0	0
	3 月内核黄素-5'-月桂酸单酯	42	3	7.1
ANLL	未使用核黄素-5'-月桂酸单酯	28	8	28.6
	化疗前用核黄素-5'-月桂酸单酯	8	0	0
	3 月内用过核黄素-5'-月桂酸单酯	8	1	12.5

5 表中结果说明，化疗前使用核黄素-5'-月桂酸单酯，可有效地预防口腔溃疡的发生，三个月内使用核黄素-5'-月桂酸单酯，能降低化疗后口腔溃疡的发生率。

实施例 8：核黄素-5'-月桂酸单酯预防白血病骨髓移植化疗粘膜炎

10 对 28 例血病骨髓移植病人，肌注核黄素-5'-月桂酸单酯 150mg 以预防粘膜炎。其中仅 4 例(14.3%)发生口腔溃疡，而未用核黄素-5'-月桂酸单酯的 6 例病人中有 4 例(66.7%)发生严重的口腔溃疡，其中 1 例发展为全牙周组织坏死。

实施例 10：长效核黄素治疗顽固性口腔溃疡

15 张某，男性，35 岁。1984 年起，发现口腔出现大小不等的溃疡数处，经当地医院诊断为“复发性口疮”。口服核黄素及局部贴敷溃疡药膜，但此病迁延不愈，溃疡次愈彼起。其间歇期为 4 个月左右，劳累后为剧。1995 年后服用一定疗程的中成药，间歇期有所延长，但劳累后仍有复发。溃疡数目一般为 3-4 个，部位不定。自 1999 年注射核黄素-5'-月桂酸单酯油混悬制剂后，虽有时工作劳累，睡眠不足，但至今未复发。

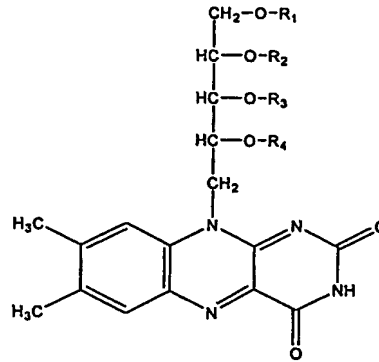
20 工业应用

本发明所提供的化合物和制剂在治疗白血病进行骨髓移植和抗肿瘤化疗、放疗所引起的各种皮炎、口腔及消化道粘膜炎、核黄素缺乏症、顽固性口腔溃疡、冠心病高血压并发症、关节炎烧伤的药物中可以得到广泛应用。

权 利 要 求 书

1、核黄素衍生物，是除核黄素二、三、四硬脂酸酯、四棕榈酸酯、三月桂酸酯、异戊酸三酯、四癸酸酯、四丁酸酯、四乙酸酯、色氨酸四酯、
5 核黄素磷酸酯、多羧酸酯、四丙酸酯外的所有核黄素或硫代核黄素侧链核糖醇羟基上的酯类衍生物。

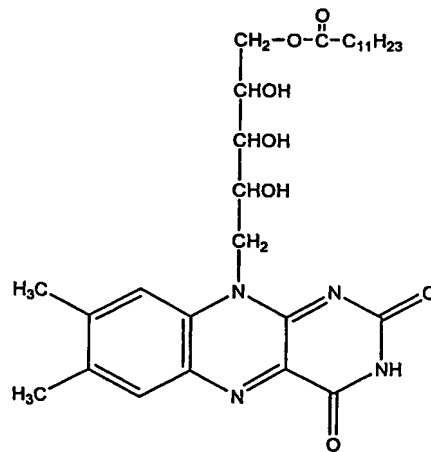
2、根据权利要求1所述的化合物，其特征在于：所述核黄素衍生物为式(I)所示的单酯、双酯、三酯或四酯化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 是不同、相同或独立存在的。



10

式(I)

3、根据权利要求2所述的化合物，其特征在于：所述式(I)化合物中的 R_1 为月桂酰基， R_2 、 R_3 、 R_4 为 H，形成的结构式为 (II) 的核黄素-5'-月桂酸单酯。



式 (II)

10

4、一种合成权利要求 3 所述化合物的方法，是向悬浮于极性有机溶剂中的核黄素或硫代核黄素中，滴加月桂酰氯。

5、根据权利要求 4 所述的方法，其特征在于：所述悬浮核黄素或硫代核黄素的极性有机溶剂为吡啶或二甲基甲酰胺。

5 6、一种以权利要求 3 所述化合物为活性成分的油混悬制剂，基本上由式 (II) 化合物及油酸乙酯组成。

7、根据权利要求 6 所述的油混悬制剂，其特征在于：所述油混悬制剂中还加有山茶油，其各组分的重量（体积）比为：

	式 (II) 化合物	50—150 毫克
10	油酸乙酯	0.1—1 毫升
	山茶油	0—1 毫升

8、根据权利要求 7 所述的油混悬制剂，其特征在于：所述各组分的重量（体积）份数比为：

	式 (II) 化合物	150 毫克
15	山茶油	0.5 毫升
	油酸乙酯	0.5 毫升

9、权利要求 1-3 任意一项所述化合物在制备治疗核黄素缺乏症的药物中的应用。

10、权利要求 1-3 任意一项所述化合物在制备治疗白血病行骨髓移植、
20 肿瘤化疗及放疗所引起的消化道粘膜炎的药物中的应用。

11、权利要求 1-3 任意一项所述化合物在制备治疗顽固性口腔溃疡药物中的应用。

12、权利要求 1-3 任意一项所述化合物在制备辅助治疗冠心病、高血压
25 并发症、关节炎、烧伤的药物中的应用。